

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Stanovení lisovatelnosti plniv a stearanu hořečnatého

Determining the compression behaviour of fillers and
magnesium stearate

Hradec Králové 2011

Lenka Szwedová

Na tomto místě bych chtěla poděkovat všem, kteří mi pomáhali při vytváření této diplomové práce.

Především bych chtěla poděkovat vedoucímu mé diplomové práce doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení diplomové práce, poskytování cenných rad a pomoc při zpracování výsledků.

Dále bych ráda poděkovala paní Lence Svobodové, Mgr. Pavlovi Ondřejčecovi a Mgr. Petře Svačinové za ochotu a pomoc při zpracovávání experimentální části práce.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

Zadání diplomové práce

Výzkum na katedře farmaceutické technologie je dlouhodobě zaměřen na studium teorie lisování tablet. Řeší se problematika rovnic lisování, viskoelasticita tabletoviny, energie lisování. Záznam síla-dráha nám poskytuje základní informace o energiích, které se spotřebovávají během lisovacích procesů a zároveň energie, které se po relaxaci tablety rozdělují na energii uvolněnou z tablety a energii v tabletě uchovanou. Tyto hodnoty mají přímý vztah k energiím vzniklých vazeb mezi částicemi nebo molekulami lisovaných materiálů.

V této práci se sleduje vliv lisovací síly, koncentrace kluzných látek, typu plniva a prodlevy vzhledem k energii lisování tablet.

Abstrakt

Energie lisování tablet se získává ze záznamu síla-dráha. Cílem této práce bylo zjistit energii nakumulovanou v tabletách (plastickou energii), energii uvolněnou z tablety po vylišování (elastickou energii) a součty těchto dvou energií. Byly připraveny směsi s 0%, 0,5% a 1% koncentrací stearanu hořečnatého pomocí mísící krychle. Na lisu T1 – FRO 50 byly lisovány tablety o hmotnosti 500 mg při lisovací síle 5, 10 a 15 kN. Nejprve bylo po dosažení požadované lisovací síly lisování ihned přerušeno, v druhém případě se při požadované lisovací síle lisování zastavilo a po dobu 180 sekund se při konstantní výšce tablety měřil pokles lisovací síly.

Z výsledků práce vyplývá, že zvyšující se koncentrace kluzné látky snižuje energii naakumulovanou v tabletě a naopak zvyšuje energii uvolněnou z tablet. Zastavení lisování po dobu 180s při konstantní výšce tablety zvyšuje plastickou energii díky vytvoření více vazeb. Mikrokrystalická celulóza se vyznačuje vyšší plastickou a nižší elastickou energií než laktosa.

Abstract

The energy of tablets compaction is obtained from the force-distance record. The aim of this work was to determine accumulated energy in a tablets (plastic energy), to determine energy released from a tablet after compaction (elastic energy) and summation of these two energies. Mixtures of magnesium stearate 0%, 0,5% and 1% were prepared in a blending cube. The T1 – FRO 50 compacting machine was used for compacting tablets (weight of each tablets was 500 mg). Compacting forces were 5, 10 and 15 kN. In the first procedure the compaction was ceased after reaching the maximal compaction force, in the second procedure the upper punch was stopped when the maximal compaction force was reached and during 180 s dwell time of decreasing compacting force was recorded while the tablet height was kept constant.

The results show that increasing concentration of lubricant leads to a decrease of accumulated energy in a tablet and on the contrary it leads to an increase of energy released from a tablet. The 180 s dwell time with a tablet height kept constant increases plastic energy because of forming more bonds. Microcrystalline cellulose is characterized by higher plastic and lower elastic energy than lactose monohydrate.

Obsah

1	Úvod	8
2	Teoretická část	9
2.1	Charakterizace použitých látek	9
2.1.1	Charakterizace mikrokryсталické celulosy	9
2.1.2	Charakterizace laktosy	10
2.1.3	Charakterizace stearanu hořečnatého	10
2.2	Tablety a energie lisování	12
2.2.1	Charakterizace tablet a lisovací proces	12
2.2.2	Záznam síla-dráha a energie lisování	13
2.2.3	Faktory ovlivňující lisovací proces	14
2.2.4	Látky použité při lisování	14
2.2.4.1	Avicel a laktosa	14
2.2.4.2	Léčivé látky	16
2.2.4.3	Ostatní látky	18
3	Experimentální část	19
3.1	Použité suroviny	19
3.2	Použité přístroje a zařízení	20
3.3	Příprava tabletoviny	21
3.4	Příprava tablet	21
4	Tabulky a grafy	24
4.1	Výsvětlivky k tabulkám a grafům	24
4.2	Tabulky	25
4.3	Grafy	49
5	Diskuse	53
5.1	Vliv lisovací síly na energii lisování tablet	53
5.2	Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování tablet	53
5.3	Vliv typu plniva na energii lisování tablet	54
5.4	Vliv prodlevy na energii lisování tablet	54
6	Závěr	55
7	Literatura	56

1 Úvod

Tablety jsou tuhé, pevné, tvarově určité výlisky vyrobené slisováním práškovitých nebo zgranulovaných směsí léčivých a pomocných látek. Jsou nejčastější používanou lékovou formou s nízkou výrobní cenou a vysokou stabilitou. Dle požadavku pacienta můžeme podávat tablety různých tvarů a modifikovat uvolňování léčivé látky. Tablety se připravují se zrychleným, s prodlouženým, nebo s řízeným uvolňováním. Je možno také připravit tablety bukální, žvýkací, dipergovatelné, šumivé či enterosolventní.

Při vývoji nových léčivých přípravků ve formě tablet se z větší míry vychází z exaktních poznatků. Je to dáno tím, že v průmyslovém vývoji tablet se minimálně vychází z matematického modelu lisovacích procesů. Tato práce má vést k objasnění lisovacího procesu tablet. Zaměřuje se na studium energií lisovacího procesu.

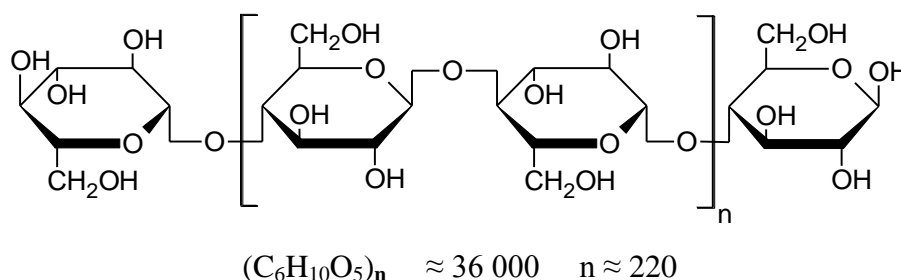
2 Teoretická část

2.1 Charakterizace použitých látek

2.1.1 Charakterizace mikrokrytalické celulosy

Mikrokrytalická celuloza ¹⁾ je často využívána ve farmacii jako plnivo, pojivo, kluzná látka, rozvolňovadlo tablet nebo stabilizátor suspenzí. Vyrábí se kontrolovanou hydrolýzou zředěnými kyselinami z α -celulosa, která se získává z vláknitých částí rostlin. Poté je hydroceluloza čištěna filtrací a vodná suspenze sprejově sušena. Obecná struktura řetězce mikrokrytalické celulosy je znázorněna na obrázku č. 1.

Obrázek č. 1 - Struktura mikrokrytalické celulosy ²⁾

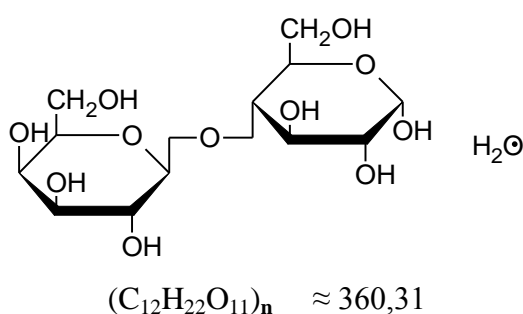


Komerčně dostupné přípravky mají různou velikost částic a stupeň vlhkosti, a právě proto vykazují různé vlastnosti a použití. Je to bílý krystalický prášek, bez zápachu a vůně. Jedná se o stabilní, ale hyroskopický materiál, proto musí být uchována v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě. MCC je obecně považována za nedráždivý a netoxický materiál. Použití většího množství celulosy může vyvolat laxativní účinky.

2.1.2 Charakterizace laktosy

Laktosa ³⁾ se využívá jako plnivo a pojivo při výrobě tablet, v omezené míře ji nalezneme v lyofilizovaných výrobcích a v inhalačních práškových formách. Jedná se o přírodní disacharid získaný z mléka. Molekula se skládá z O-β-D-galaktopyranosyl-(1→4)- α-D-glukopyranosy monohydrátu. Struktura α-laktosy je znázorněna na obrázku č. 2.

Obrázek č. 2 - Struktura α-laktosy ²⁾



Různé velikosti laktosy mají rozdílné fyzikální vlastnosti. To nám umožňuje výběr nejvhodnějšího materiálu pro konkrétní použití. Je to téměř bílý krystalický prášek, bez zápachu, s mírně nasládlou chutí. Skladováním může zhnědnout, přičemž reakci urychluje teplé a vlhké prostředí. Laktosa musí být proto uchovávána v dobře uzavřených nádobách, na suchém a chladném místě.

2.1.3 Charakterizace stearanu hořečnatého

Stearan hořečnatý ⁴⁾ je směs hořečnaté soli s kyselinou stearovou, palmitovou a dalšími mastnými kyselinami. Je široce využíván v kosmetice, potravinářství a ve farmaceutických přípravcích jako kluzná látka s koncentrací mezi 0,25% až 5%. Jedná se o velmi jemný, světle bílý prášek, s charakteristickou chutí, slabým zápachem po kyselině stearové, na dotek mastný, s dobrou přilnavostí na kůži.

Připravuje se reakcí vodného roztoku oxidu hořečnatého, hydroxidu hořečnatého nebo uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou při zvýšené teplotě. Je inkompatibilní se silnými kyselinami, alkáliemi, soli železa. Nesmí být užitý v kombinaci s aspirinem, některými vitamíny a s většinou solí alkaloidů.

2.2 Tablety a energie lisování

2.2.1 Charakterizace tablet a lisovací proces

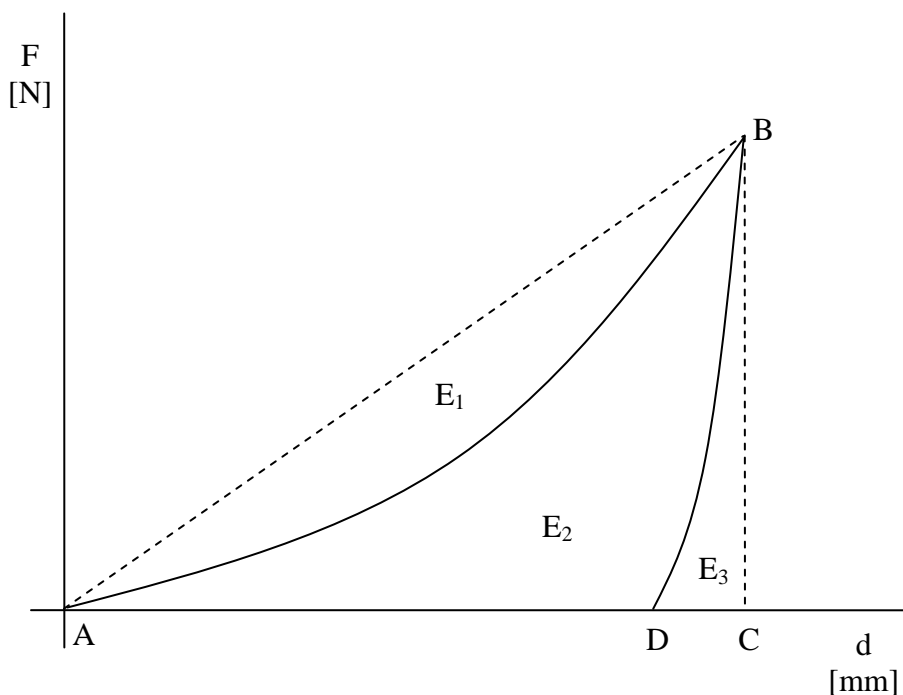
Tablety jsou v současné době nejpoužívanější lékovou formou, protože se jednoduše vyrábějí a snadno aplikují. Lékopis je definuje jako pevné přípravky s obsahem jedné dávky jedné nebo více léčivých látek v jedné tabletě. Některé tablety se polykají celé, některé se žvýkají, některé se před podáním rozpouštějí, nebo dispergují ve vodě a některé se ponechají v ústech, kde se z nich uvolňuje léčivá látka. Částice jsou tvořeny léčivými a pomocnými látkami. Mezi pomocné látky patří plniva, pojiva, zvlhčovačla, rozvolňovačla, barviva, chuťové a aromatické přísady, dále látky kluzné, ovlivňující tokové vlastnosti a modifikující chování přípravku v trávicím traktu. Tablety mohou mít různé tvary a velikosti. Známé tablety ploché, čočkovité, obalené, se zkosenými hranami nebo rýhou k usnadnění půlení.⁵⁾

V průmyslu se tablety vyrábějí pomocí výstředníkových a rotačních tabletovaček. Lisovací proces je možno rozdělit do 4 fází. V první fázi je tabletovina nasypána volně do matrice. Poté následuje stádium zhutnění. Dochází ke změnám prostorového uspořádání částic počátku působení lisovací síly. Vyplňují se interpartikulární prostory a zmenšuje se vzdálenost mezi částicemi. U velmi dobře lisovatelných směsí může už toto stádium vést k tvorbě výlisků. Další fáze se nazývá elastická. Zmenšují se jen intrapartikulární prostory. Tato fáze je reverzibilní, znamená to, že po ukončení působení síly se částice vrací do původního tvaru. Poslední fáze se nazývá stádium plastické deformace. V této fázi dochází k nevratným změnám a fixaci tvaru tablety. Může docházet k drcení částic doprovázeném tvorbou nových povrchů.⁶⁾

2.2.2 Záznam síla-dráha a energie lisování

Jednou z možností charakterizace průběhu lisovacího procesu je popis pomocí parametrů vypočtených z hodnot získaných ze sledování závislosti síla-dráha. Jedná se o jednoduchou a velmi oblíbenou metodu sledování lisovacího procesu během lisování tablet. Záznam síla-dráha se získává odečítáním lisovací síly, která působí na tabletovinu a aktuální polohy horního trnu. Na obrázku č. 3 je zobrazen záznam síla-dráha.

Obrázek č. 3 - Ukázka záznamu síla-dráha



V bodě A začíná lisování tabletoviny, v bodě B je dosažena maximální lisovací síla, bod C označuje dráhu trnu při maximální lisovací síle a bod D označuje dráhu trnu při odlehčení. Lisovací síla klesla na nulovou hodnotu.⁷⁾ Plocha E_1 udává hodnotu energie, která se spotřebuje ve fázi předlisování. To znamená energii částic, jenž se spotřebuje na přeuspořádávání částic a tření mezi částicemi. Plocha E_2 udává plastickou energii tabletoviny a tedy energii, která se spotřebuje při tvorbě výlisku.

Plocha E_3 reprezentuje elastickou energii, to znamená energii, kterou lisovaný materiál uvolní ve fázi relaxace tablety, při odlehčení.⁸⁾

Hodnoty jednotlivých parametrů se získávají za pomoci rotačních tabletovaček⁹⁾, výstředníkových tabletovaček¹⁰⁾ i testovacích laboratorních lisů.¹¹⁾

2.2.3 Faktory ovlivňující lisovací proces

Lisovací proces je ovlivňován spoustou faktorů:

1. tvar krystalů - dobře lisovatelné látky mají pravidelný tvar (např. kubický)
2. vlhkostí – určitý obsah vlhkosti je nutný pro lisování
3. velikostí částic – menší velikost částic má lepší předpoklady pro vytvoření pevných tablet, obsah prachu by však neměl být vyšší než 5 až 10%
4. pórovitostí – materiál s velkým obsahem vzduchu se obtížně lisuje
5. teplotou tání – materiál s nižší hodnotou teploty tání se plasticky deformuje a lepí na trny při relativně nízkých tlacích
6. rychlostí lisování
7. přítomností kluzných látek
8. přítomností rozvolňovadel¹²⁾

2.2.4 Látky použité při lisování

2.2.4.1 Avicel a laktosa

Tablety vyráběné ve farmaceutickém průmyslu obsahují více než jeden komponent. Cílem Busignies et al.¹³⁾ práce bylo sledovat vliv složení směsí na stlačitelnosti. Jednosložkové a dvousložkové směsi byly srovnávány pomocí laboratorního lisu. Jako pomocné látky byly zvoleny mikrokrytalická celulóza, amorfní laktosa a bezvodý fosforečnan vápenatý. Stejná velikost částic byla získána za použití mechanického síta. Velikost síťované frakce byla v rozmezí 100 až

800 µm. Dvousložkové směsi v poměrech 20/80, 35/65, 50/50, 65/35 a 80/20 byly připravené v Turbula mixeru při 50 otáčkách za minutu po dobu 5 minut. Tablety se lisovaly při lisovacím tlaku 4 až 200 MPa a následně se u nich zjišťovala poróznost. Snažili se najít vztah mezi hodnotami zjištěných u směsí a mezi součtem hodnot pro jednotlivé látky.

Srovnání ukázalo, že je možné za pomoci znalostí tlaku pro jednotlivé pomocné látky přibližně určit hodnoty i pro směsi.

Osmo Antikainen a Jouko Yliruusi ¹⁴⁾ pro svůj pokus využili α laktosu monohydrát, Avicel ® PH-101, Avicel ® PH-200, kukuřičný škrob a dihydrát fosforečnanu vápenatého. K plnivům byla přidána kluzná látka, stearan hořečnatý, v koncentraci 0,5%. Připravené směsi byly využity na přípravu tablet o průměru 9 mm. Lisování probíhalo při konstantní rychlosti horního trnu, při stejné navážce tabletoviny.

Z výsledků vyplývá, že vlastnosti materiálu určují rozdíly ve tvaru lisovací křivky.

Kolter ¹⁵⁾ ve své práci použil suchá pojiva. Vlastnosti suchých pojiv v nízkých koncentracích zlepšují tabletovací charakter práškových směsí a výrazně zdokonalují granulační vlastnosti. Studie byla prováděna, aby prokázala vliv různých suchých pojiv na přímé tabletování. Použité materiály byly Kollidon VA 64, Kollidon 30, mikrokrytalická celulóza PH- 101, maltodextrin DE 18 a hydroxypropylmethylcelulóza. Suchá pojiva byla smísená s 0,5% stearanu hořečnatého a lisovaná tableta měla hmotnost 500 mg a průměr 12 mm. Lisovací rychlost byla konstantní, síly lisování 10, 18 a 25 kN. Různé lisovací hodnoty byly hodnoceny programem BASF AG. Plasticita byla vypočítána ze vzorce:

$$plasticita = \frac{\text{plastická energie}}{\text{celková energie}} \times 100\%$$

Plasticita je vyjádřena jako poměr plastické energie E_2 k celkové energii E_2+E_3 v procentech. Všechny tablety vykazovaly zlepšení mechanických vlastností se vzrůstající koncentrací suchého pojiva. Kollidon VA 64 měl největší vazebné

schopnosti, které předčily všechny ostatní. Ideální suché pojivo by mělo mít vysokou plasticitu, velký povrch a malou velikost částic.

Sarsvatkumaratel et al.¹⁶⁾ využili záznamu síla–dráha pro výpočet energie, která se spotřebuje na přeuspořádání částic a na tření mezi částicemi v první fázi lisovacího procesu. Použili dva vzorky tabletoviny od různých farmaceutických společností obsahující mikrokrytalickou celulosu a fosforečnan vápenatý. Schopnost materiálu podléhat přeuspořádání částic, fragmentaci, plastické deformaci, dopružování může být vyjádřeno a kvantifikováno numerickými hodnotami získanými ze závislosti síla–dráha.

Autor popisuje první fázi lisování pomocí indexu zhušťování a indexu tření. Přidání kluzných látek se projevilo v hodnotě výše zmíněných indexů a v energii potřebné pro vznik výlisků.

2.2.4.2 Léčivé látky

Garikani¹⁷⁾ ve své práci studoval vliv tvaru krystalů paracetamolu na hodnoty parametru získaných z parametrů záznamu síla–dráha.

Krystalizace je často používána pro čištění látek během jejich konečné fáze výroby. Technika krystalizace mění krystalizační vlastnosti. Může ovlivňovat stupeň rozpustnosti, tok prášku, lisovatelnost látky. Závisí především na podmínkách krystalizace, typu roztoků, přítomnost nečistot. Cílem této studie bylo vytvořit krystaly paracetamolu dvěma různými způsoby z etanolickeho roztoku. Byly studovány podmínky krystalizace jako je poměr vody a etanolu, teplota chlazení.

Dvěma různými způsoby byl proveden krystalizační proces za použití prášku paracetamolu, absolutního etanolu obsahující méně než 99,5% C_2H_5OH a vody. Vysrážené krystaly získány pomocí skleněné frity pod vakuem po dobu 15 minut, poté sušeny 24 hodiny při teplotě 55°C a skladovány exsikátoru při pokojové teplotě. Za použití elektronového mikroskopu byla zjištěna velikost částic. K získání přibližně stejných částí pro lisování byla použita přesítovaná frakce o velikosti 105 – 210 μm . Paracetamolové vzorky o hmotnosti 400mg byly naplněny do matrice. Čtyři druhy tablety byly vytvořeny při lisovací rychlosti 10, 50, 100 a 250 mm/s do

maximální lisovací síly 30 kN. Z naměřených hodnot byla vypočítána plastická a elastická energie.

Výlisky vytvořené z destičkových krystalů vykazují vyšší elastickou energii, to znamená, že tyto krystaly podstoupily menší plastickou deformaci během lisování než mnohostěnné krystaly. Bylo také zjištěno, že destičkovité krystaly podléhají větší tříštivosti.

Vlhkost v tabletovině hraje významnou roli v ovlivnění konsolidačních vlastností. Často ovlivňuje tokové vlastnosti částic po uskladnění. Někdy se zvýšení vlhkosti provádí záměrně pro vytvoření větší soudržnosti materiálu. Cílem Nakhodchiho ¹⁸⁾ práce bylo posoudit vliv vlhkosti v ibuprofenu na plastickou, elastickou energii a na sílu, kterou je tableta vystrčena z lisovací matrice.

Ibuprofenový prášek o velikosti částic 45 - 125 μm byl sušen při 50°C do konstantní hmotnosti. Obsah vlhkosti vysušeného vzorku byl zvýšen na 1, 2,5, 3,5, 5, 7,5 a 10% nástřikem apyrogenní vody na částice. Tablety o hmotnosti 400mg byly lisovány při maximální síle 10 kN a rychlosti 15, 25, 66, 140 a 240 mm/s. Plastická a elastická energie lisování tablet z ibuprofenu byla vypočítána pomocí hodnot naměřených na přístroji.

Plastická energie stoupá obsahem vlhkosti do 2,5%, díky zvýšeným mezičásticovým interakcím. Následně však klesá se zvyšujícím se obsahem vlhkosti, pravděpodobně díky snížení mezičásticových interakcí v důsledku oddělení částic ibuprofenu. Naopak elastická energie se snižuje s vlhkostí do 2,5% a dalším zvyšováním vlhkostí stoupá elastická energie.

Graffner ¹⁹⁾ takto srovnával lisovatelnost čtyř solí benzamidů. Tablety lisoval na výstředníkovém tabletovacím lisu. Lisoval tablety o průměru 8 mm rychlosti 30 tablet za minutu. Kromě lisování použil k charakterizaci zkoumaných materiálů metodu SDC, dále zjišťoval pravou hustotu, velikost částic, jejich porozitu a specifický povrch, hygroskopicitu.

Zjistil, že každá sůl má jiný tvar grafické závislosti síla-dráha.

Ostatní látky

Na základě sledování parametrů získaných zjišťováním závislosti síla-dráha založil svou práci Velasco ²⁰⁾, který zkoumal rozdíly mezi maltodextrinem M150 a M510. Zjišťoval vliv přítomnosti a koncentrace kluzné látky na hodnoty parametrů záznamu síla-dráha. Jako kluzné látky použil strearylfumarát sodný (PRUV[®]), stearan hořečnatý a glycerol palmito-stearát (PERICIROL[®]). Pomocné látky mísil po dobu dvou a deseti minut s třemi různými koncentracemi 0,5%, 1% a 2% stearanu hořečnatého, PRUV[®] a PERICIROL[®] v mixéru s rychlosti 50 otáček za minutu. Tablety byly lisovány tlakem 50, 100 a 200 MPa.

Z výsledků práce vyplývá, že mezi použitými druhy maltodextrinu není velký rozdíl. Jestliže tabletovina neobsahovala kluznou látku, měl maltodextrin M 510 vyšší plasticitu než maltodextrin M150. Po přidání kluzných látek vykazovaly oba maltodextriny podobnou plasticitu. Dále zjistil, že s rostoucím množstvím kluzné látky se zvyšovala elasticita materiálu, snižovalo se tření mezi tabletovinou a matricí a adheze tabletoviny na trny. Z použitých kluzných látek měl glycerol palmito-stearát nejmenší částice, a proto nejvíce snižuje množství vazeb mezi částicemi plniva.

M. Üpadrashta ²¹⁾ použil hodnot energií E_2 a E_3 , na základě nichž srovnával lisovatelnosti pomocných látek. Ve své práci použil čtyři druhy ethylcelulosity s různým stupněm viskozity a velikosti částic mezi 420 až 840 μm . Lisování probíhalo na jednotrnovém tabletovacím lisu o lisovací síle 2, 4, 6, 8, 10 a 12 kN, navážce prášku 200 mg. Pro každý parametr bylo vyrobeno 10 tablet. Mimo jiné měřili hustotu, bod tání, skupenské teplo tání, poróznost.

Zjistil, že ethylcelulosa s nižším stupněm viskozity vykazovala nižší lisovací tlak, při kterém dochází k plastické deformaci, což naznačuje vyšší stlačitelnost. Ethylcelulosa s vyšším stupněm viskozity projevila nižší plastickou a vyšší elastickou práci. Vyšší viskózní gradient také prokázal zvýšenou hustotu, bod tání a skupenské teplo tání.

3 Experimentální část

3.1 Použité suroviny

Cellulosum microcristallinum – Mikrokrystalická celuloza Avicel PH-200 (dále jen mikrokrystalická celuloza)

Šarže: U921C

Výrobce: FMC EUROPE N. V., Brusel, Belgie

Lactosum monohydricum – Monohydrát laktosy (dále jen laktosa)

Šarže: L0307A4033

Výrobce: Meggle GmbH, Německo

Magnesii stearan - Stearan hořečnatý

Šarže: E172P

Výrobce: RNDr. Jan Kulich, Česká republika

3.2 Použité přístroje a zařízení

Laboratorní váhy A&D HR 120

Výrobce: A&D company, Japonsko

Mísicí krychle Erweka AR 401

Výrobce: Erweka GmbH, Germany

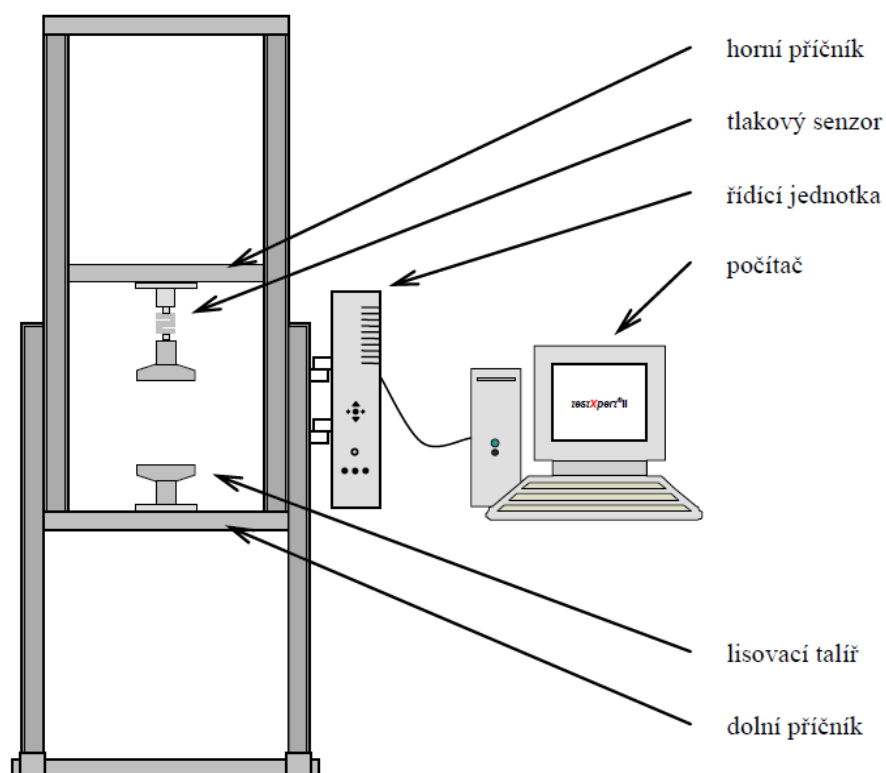
Lisovací přípravek

Výrobce: Machine Factory group Adamus HT, Polsko

Přístroj pro zkoušení materiálů v tahu a tlaku T1 – FRO 50,

Zwick GmbH & Corp., Ulm, Germany

Obrázek č. 4 - Přístroj pro zkoušení materiálů v tahu a tlaku T1 – FRO 50²⁾



3.3 Příprava tabletoviny

Na analytických vahách bylo naváženo potřebné množství stearanu hořečnatého, mikrokrytalické celulosy a laktosy. Z mikrokrytalické celulosy a stearanu hořečnatého byly pomocí mísící krychle připraveny směsi s 0%, 0,5% a 1% koncentrací stearanu hořečnatého. Poté byly připraveny stejným způsobem směsi z laktosy a stearanu hořečnatého s 0%, 0,5% a 1% koncentrací stearanu hořečnatého. Mísení probíhalo po dobu 5 minut při 105 otáčkách za minutu.

3.4 Příprava tablet

Na lisu T1 – FRO 50 byly lisovány tablety o průměru 13 mm a hmotnosti 500 mg. Nastavení lisu bylo následující: předzatížení 2 N, rychlost předzatížení 2 mm/s, lisovací síly 5, 10 a 15 kN při rychlosti cyklu 2 mm/s, prodleva 0 a 180 sekund.

Do matrice byl zasunut dolní lisovací trn, který byl poté zabezpečen zajišťovací částí. Následně byla do matrice kvantitativně přenesena tabletovina o hmotnosti $500 \text{ mg} \pm 2 \text{ mg}$ a po mírném sklepnutí zasunut horní lisovací trn. Takto naplněná matrice byla vložena mezi čelisti lisu T1 – FRO 50. Po nastavení lisovacích parametrů byl lis spuštěn. Horní čelist se po zapnutí přístroje pohybovala k dolní čelisti. Ve chvíli dosažení nastavené lisovací síly bylo automaticky ukončeno lisování a horní čelist se začala oddalovat od dolní čelisti. Poté co byla vyndána matrice z lisu a odstraněna spodní zajišťovací část, bylo možné tlakem na horní trn vysunout vylisovanou tabletu.

Pro každý lisovací tlak a koncentrací bylo výše uvedeným způsobem vylisováno 10 tablet. Připojený počítač zaznamenával průběh všech zkoušek a poskytl nám grafický záznam síla-dráha, a hodnoty měření, ze kterých bylo možno vypočítat energie E_2 , E_3 a E_{lis} .

Protokol z přístroje pro zkoušení materiálů v tahu a tlaku T1 – FRO 50

Zk. parametry:

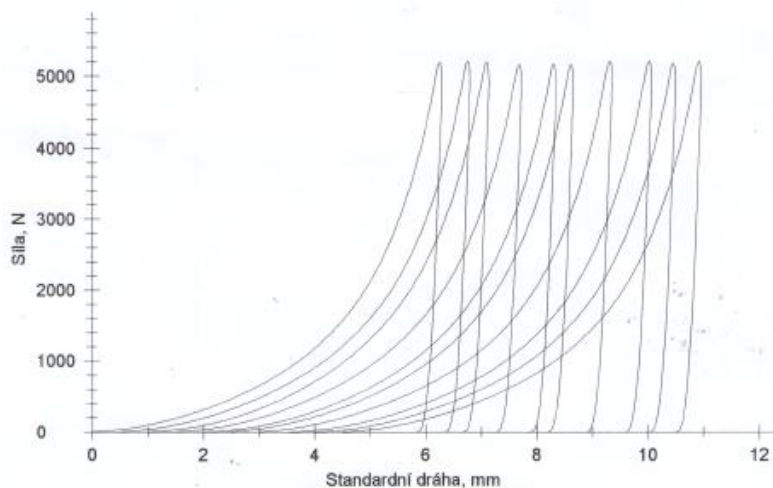
Zákazník :
Zkoušel(a) : Lenka Szwedová

Materiál : Avicel, 0,5%, 5 kN, bez prodlevy
Zkušební systém :

Výsledky:

Nr	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Výška pružiny mm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	k kN/mm
1	5187,57	6,25	8,528	7,024	0,657	112,00	16,21	7,68	52,61	91,44	0,043
2	5204,38	6,27	8,492	7,153	0,668	112,01	16,31	7,82	52,06	91,45	0,047
3	5196,28	6,11	8,183	7,022	0,669	111,82	15,87	7,69	51,55	91,31	0,038
4	5156,38	6,19	8,248	7,049	0,649	111,90	15,95	7,70	51,72	91,56	0,045
5	5157,69	6,31	8,609	6,993	0,658	112,06	16,26	7,65	52,95	91,40	0,034
6	5156,12	6,13	8,172	6,965	0,665	111,82	15,80	7,63	51,72	91,29	0,060
8	5198,47	6,33	8,675	7,101	0,664	112,06	16,44	7,77	52,77	91,44	0,058
9	5205,18	6,53	9,168	7,141	0,684	112,23	16,99	7,83	53,95	91,26	0,035
10	5174,53	6,45	8,915	7,104	0,667	112,21	16,69	7,77	53,43	91,41	0,040
11	5195,19	6,43	8,895	7,137	0,658	112,18	16,69	7,79	53,30	91,56	0,044

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Výška pružiny mm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	k kN/mm
x	5183,18	6,30	8,589	7,069	0,664	112,03	16,32	7,73	52,60	91,41	0,044
s	20,22	0,14	0,335	0,067	0,009	0,15	0,39	0,07	0,82	0,11	0,009
v	0,39	2,20	3,90	0,95	1,42	0,13	2,38	0,92	1,56	0,12	20,18

Získané hodnoty byly vyhodnoceny pomocí metody analýzy průměr podle Otta. ²²⁾

Regulační meze byly zjištěny pro lisovací tlaky ze vzorce:

$$RM_{LT} = x \pm S_{LT} \times 2,73$$

RM_{LT}regulační mez pro lisovací tlak
 xprůměr daného parametru
 S_{LT}směrodatná odchylka vztažena k lisovacímu tlaku

S_{LT} se vypočte podle následujícího vzorce:

$$S_{LT} = \frac{s}{\sqrt{6}}$$

S_{LT}směrodatná odchylka vztažena k lisovacímu tlaku
 sprůměr směrodatných odchylek

Regulační meze byly zjištěny pro koncentrace ze vzorce:

$$RM_K = x \pm S_K \times 2,46$$

RM_Kregulační mez pro koncentrace
 xprůměr daného parametru
 S_Ksměrodatná odchylka vztažena ke koncentraci

S_K se vypočte podle následujícího vzorce:

$$S_K = \frac{s}{\sqrt{11}}$$

S_Ksměrodatná odchylka vztažena ke koncentraci
 sprůměr směrodatných odchylek

4 Tabulky a grafy

4.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům

c.....	koncentrace
E ₂	energie plasticity
E ₃	energie elasticity
E _{Lis}	součet energie plasticity a energie elasticity
MCC.....	mikrokrystalická celulóza
LAC	laktóza
LS.....	lisovací síla
StMg.....	stearan hořečnatý
s.....	směrodatná odchylka
Tab. č.	tableta číslo
x	aritmetický průměr

4.2 Tabulky

Tabulka č. 1: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z mikrokrytalické celulosy

LS 5 kN, 0% StMg, MCC, bez prodlevy			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	7,024	0,657	7,680
2	7,153	0,668	7,820
3	7,022	0,669	7,690
4	7,049	0,649	7,700
5	6,993	0,658	7,650
6	6,965	0,665	7,630
7	7,101	0,664	7,770
8	7,141	0,684	7,830
9	7,104	0,667	7,770
10	7,137	0,658	7,790

Tabulka č. 2: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z mikrokrytalické celulosy

LS 5 kN, 0,5% StMg, MCC, bez prodlevy			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	6,818	0,714	7,530
2	6,680	0,734	7,410
3	6,602	0,728	7,330
4	6,563	0,729	7,290
5	6,624	0,716	7,340
6	6,585	0,733	7,320
7	6,686	0,733	7,420
8	6,702	0,730	7,430
9	6,662	0,736	7,400
10	6,633	0,718	7,350

Tabulka č. 3: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z mikrokrytalické celulosy

LS 5 kN, 1% StMg, MCC, bez prodlevy			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	6,617	0,718	7,340
2	6,711	0,725	7,440
3	6,494	0,721	7,220
4	6,517	0,706	7,220
5	6,582	0,724	7,310
6	6,599	0,712	7,310
7	6,571	0,723	7,290
8	6,694	0,721	7,420
9	6,519	0,706	7,230
10	6,577	0,723	7,300

Tabulka č. 4: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z mikrokrytalické celulosy

LS 10 kN, 0% StMg, MCC, bez prodlevy			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	11,477	2,087	13,560
2	11,587	2,165	13,750
3	11,616	2,081	13,700
4	11,453	2,127	13,580
5	11,416	2,140	13,560
6	11,561	2,116	13,680
7	11,564	2,234	13,800
8	11,538	2,251	13,790
9	11,583	2,085	13,670
10	11,469	2,241	13,710

Tabulka č. 5: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z mikrokrytalické celulosy

LS 10 kN, 0,5% StMg, MCC, bez prodlevy			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	10,863	2,239	13,100
2	10,899	2,276	13,170
3	10,913	2,247	13,160
4	10,841	2,344	13,180
5	10,958	2,258	13,220
6	10,943	2,251	13,190
7	10,968	2,219	13,190
8	10,890	2,238	13,130
9	11,108	2,269	13,380
10	10,908	2,222	13,130

Tabulka č. 6: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z mikrokrytalické celulosy

LS 10 kN, 1% StMg, MCC, bez prodlevy			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	10,865	2,251	13,120
2	10,733	2,208	12,940
3	10,812	2,254	13,070
4	10,786	2,247	13,030
5	10,761	2,238	13,000
6	10,803	2,279	13,080
7	10,820	2,260	13,080
8	10,717	2,273	12,990
9	10,856	2,269	13,130
10	10,926	2,240	13,170

Tabulka č. 7: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z mikrokystalické celulosy

LS 15 kN, 0% StMg, MCC, bez prodlevy			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	14,594	4,493	19,090
2	14,763	4,598	19,360
3	14,507	4,555	19,060
4	14,461	4,513	18,970
5	14,573	4,586	19,160
6	14,584	4,495	19,080
7	14,494	4,470	18,960
8	14,574	4,524	19,100
9	14,600	4,634	19,230
10	14,585	4,642	19,230

Tabulka č. 8: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z mikrokystalické celulosy

LS 15 kN, 0,5% StMg, MCC, bez prodlevy			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	13,716	4,637	18,350
2	13,695	4,697	18,390
3	13,765	4,611	18,380
4	13,887	4,664	18,550
5	13,886	4,627	18,510
6	13,791	4,677	18,470
7	13,781	4,612	18,390
8	13,714	4,636	18,350
9	13,677	4,617	18,290
10	13,889	4,646	18,540

Tabulka č. 9: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z mikrokrytalické celulosy

LS 15 kN, 1% StMg, MCC, bez prodlevy			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	13,350	4,617	17,970
2	13,473	4,736	18,210
3	13,222	4,677	17,900
4	13,483	4,664	18,150
5	13,537	4,771	18,310
6	13,582	4,697	18,280
7	13,533	4,812	18,340
8	13,545	4,712	18,260
9	13,522	4,717	18,240
10	13,448	4,612	18,060

Tabulka č. 10: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z mikrokrytalické celulosy

LS 5 kN, 0% StMg, MCC, s prodlevou			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	7,440	0,396	7,840
2	7,413	0,396	7,810
3	7,301	0,379	7,680
4	7,310	0,392	7,700
5	7,387	0,386	7,770
6	7,395	0,395	7,790
7	7,297	0,402	7,700
8	7,270	0,406	7,680
9	7,254	0,385	7,640
10	7,444	0,405	7,850

Tabulka č. 11: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z mikrokrystalické celulosy

LS 5 kN, 0,5% StMg, MCC, s prodlevou			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	7,282	0,392	7,670
2	7,241	0,400	7,640
3	7,285	0,400	7,680
4	6,798	0,395	7,190
5	7,317	0,411	7,730
6	7,214	0,403	7,620
7	7,317	0,398	7,710
8	7,151	0,412	7,560
9	7,179	0,406	7,590
10	7,230	0,381	7,610

Tabulka č. 12: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z mikrokrystalické celulosy

LS 5 kN, 1% StMg, MCC, s prodlevou			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	6,844	0,392	7,240
2	7,099	0,393	7,490
3	6,906	0,399	7,300
4	7,166	0,393	7,560
5	7,213	0,416	7,630
6	7,015	0,395	7,410
7	7,112	0,396	7,510
8	7,119	0,394	7,510
9	7,075	0,408	7,480
10	7,082	0,405	7,490

Tabulka č. 13: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z mikrokrystalické celulosy

LS 10 kN, 0% StMg, MCC, s prodlevou			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	12,319	1,553	13,870
2	12,335	1,564	13,900
3	12,259	1,657	13,920
4	12,213	1,534	13,750
5	12,442	1,581	14,020
6	12,244	1,629	13,870
7	12,317	1,655	13,970
8	12,294	1,561	13,850
9	12,249	1,563	13,810
10	11,937	1,556	13,490

Tabulka č. 14: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z mikrokrystalické celulosy

LS 10 kN, 0,5% StMg, MCC, s prodlevou			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	11,963	1,600	13,560
2	12,011	1,607	13,620
3	12,007	1,588	13,600
4	12,051	1,573	13,620
5	12,082	1,608	13,690
6	12,005	1,595	13,600
7	12,149	1,610	13,760
8	11,957	1,577	13,530
9	12,024	1,597	13,620
10	12,205	1,601	13,810

Tabulka č. 15: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z mikrokrystalické celulosy

LS 10 kN, 1% StMg, MCC, s prodlevou			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	11,716	1,607	13,320
2	11,752	1,661	13,410
3	11,483	1,614	13,100
4	11,813	1,607	13,420
5	11,901	1,608	13,510
6	11,963	1,630	13,590
7	11,694	1,616	13,310
8	11,751	1,628	13,380
9	11,833	1,680	13,510
10	11,959	1,662	13,620

Tabulka č. 16: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z mikrokrystalické celulosy

LS 15 kN, 0% StMg, MCC, s prodlevou			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	15,888	3,779	19,670
2	15,886	3,811	19,700
3	15,592	3,806	19,400
4	15,922	3,824	19,750
5	15,834	3,775	19,610
6	15,683	3,750	19,430
7	15,845	3,770	19,610
8	15,515	3,713	19,230
9	15,812	3,794	19,610
10	16,032	3,696	19,730

Tabulka č. 17: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z mikrokrystalické celulosy

LS 15 kN, 0,5% StMg, MCC, s prodlevou			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	15,164	4,010	19,170
2	15,159	3,909	19,070
3	15,006	3,946	18,950
4	15,324	3,954	19,280
5	15,244	3,895	19,140
6	14,563	3,985	18,550
7	15,227	3,926	19,150
8	14,515	4,052	18,570
9	15,084	3,914	19,000
10	15,347	3,979	19,330

Tabulka č. 18: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z mikrokrystalické celulosy

LS 10 kN, 1% StMg, MCC, s prodlevou			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	14,846	3,940	18,790
2	14,789	3,932	18,720
3	14,660	3,963	18,620
4	14,886	3,922	18,810
5	15,007	3,991	19,000
6	14,838	3,903	18,740
7	15,052	4,021	19,070
8	15,092	3,903	19,000
9	14,893	3,928	18,820
10	14,876	3,860	18,740

Tabulka č. 19: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z laktosy

LS 5 kN, 0% StMg, LAC, bez prodlevy			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	2,530	0,737	3,270
2	2,476	0,748	3,220
3	2,534	0,745	3,280
4	2,503	0,716	3,220
5	2,561	0,750	3,310
6	2,501	0,734	3,240
7	2,500	0,724	3,220
8	2,505	0,738	3,240
9	2,475	0,709	3,180
10	2,501	0,700	3,200

Tabulka č. 20: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z laktosy

LS 5 kN, 0,5% StMg, LAC, bez prodlevy			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	2,420	0,731	3,150
2	2,431	0,744	3,180
3	2,446	0,763	3,210
4	2,417	0,755	3,170
5	2,410	0,749	3,160
6	2,375	0,758	3,130
7	2,403	0,745	3,150
8	2,394	0,735	3,130
9	2,408	0,729	3,140
10	2,374	0,742	3,120

Tabulka č. 21: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z laktosy

LS 5 kN, 1% StMg, LAC, bez prodlevy			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	2,375	0,752	3,130
2	2,347	0,747	3,090
3	2,406	0,729	3,140
4	2,365	0,735	3,100
5	2,370	0,756	3,130
6	2,354	0,740	3,090
7	2,404	0,773	3,180
8	2,404	0,760	3,160
9	2,419	0,767	3,190
10	2,384	0,739	3,120

Tabulka č. 22: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z laktosy

LS 10 kN, 0% StMg, LAC, bez prodlevy			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	4,478	2,282	6,760
2	4,506	2,251	6,760
3	4,507	2,208	6,720
4	4,520	2,224	6,740
5	4,505	2,214	6,720
6	4,565	2,286	6,850
7	4,534	2,267	6,800
8	4,465	2,233	6,700
9	4,601	2,230	6,830
10	4,498	2,208	6,710

Tabulka č. 23: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z laktosy

LS 10 kN, 0,5% StMg, LAC, bez prodlevy			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	4,011	2,377	6,390
2	4,194	2,361	6,550
3	4,192	2,361	6,550
4	4,163	2,364	6,530
5	4,210	2,361	6,570
6	4,243	2,410	6,650
7	4,236	2,405	6,640
8	4,204	2,422	6,630
9	4,234	2,423	6,660
10	4,203	2,369	6,570

Tabulka č. 24: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z laktosy

LS 10 kN, 1% StMg, LAC, bez prodlevy			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	4,126	2,409	6,540
2	4,162	2,370	6,530
3	4,123	2,374	6,500
4	4,172	2,405	6,580
5	4,146	2,343	6,490
6	4,206	2,427	6,630
7	4,145	2,416	6,560
8	4,196	2,416	6,610
9	4,134	2,367	6,500
10	4,209	2,398	6,610

Tabulka č. 25: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z laktosy

LS 15 kN, 0% StMg, LAC, bez prodlevy			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	6,414	4,526	10,940
2	6,410	4,483	10,890
3	6,109	4,688	10,800
4	4,945	4,826	9,770
5	6,203	4,786	10,990
6	6,088	4,755	10,840
7	6,140	4,708	10,850
8	6,135	4,721	10,860
9	6,110	4,691	10,800
10	5,292	4,773	10,070

Tabulka č. 26: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z laktosy

LS 15 kN, 0,5% StMg, LAC, bez prodlevy			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	5,928	4,808	10,740
2	5,899	4,823	10,720
3	5,829	4,797	10,630
4	5,773	4,750	10,520
5	5,866	4,772	10,640
6	5,832	4,696	10,530
7	5,810	4,757	10,570
8	5,709	4,843	10,550
9	5,839	4,728	10,570
10	5,845	4,734	10,580

Tabulka č. 27: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z laktosy

LS 15 kN, 1% StMg, LAC, bez prodlevy			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	5,787	4,901	10,690
2	5,768	4,780	10,550
3	5,865	4,939	10,800
4	5,773	4,790	10,560
5	5,827	4,848	10,680
6	5,797	4,787	10,580
7	5,775	4,787	10,560
8	5,796	4,836	10,630
9	5,819	4,808	10,630
10	5,810	4,847	10,660

Tabulka č. 28: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z laktosy

LS 5 kN, 0% StMg, LAC, s prodlevou			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	2,869	0,656	3,520
2	2,794	0,673	3,470
3	2,808	0,654	3,460
4	2,819	0,653	3,470
5	2,829	0,658	3,490
6	2,806	0,674	3,480
7	2,851	0,688	3,540
8	2,828	0,666	3,490
9	2,877	0,668	3,540
10	2,812	0,662	3,470

Tabulka č. 29: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z laktosy

LS 5 kN, 0,5% StMg, LAC, s prodlevou			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	2,787	0,687	3,470
2	2,748	0,690	3,440
3	2,688	0,648	3,340
4	2,747	0,660	3,410
5	2,756	0,682	3,440
6	2,710	0,650	3,360
7	2,704	0,668	3,370
8	2,750	0,703	3,450
9	2,758	0,676	3,430
10	2,726	0,655	3,380

Tabulka č. 30: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z laktosy

LS 5 kN, 1% StMg, LAC, s prodlevou			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	2,700	0,674	3,370
2	2,671	0,706	3,380
3	2,726	0,695	3,420
4	2,684	0,671	3,360
5	2,677	0,684	3,360
6	2,725	0,679	3,400
7	2,702	0,689	3,390
8	2,707	0,685	3,390
9	2,686	0,686	3,380
10	2,742	0,702	3,440

Tabulka č. 31: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z laktosy

LS 10 kN, 0% StMg, LAC, s prodlevou			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	4,866	2,134	7,000
2	5,018	2,132	7,150
3	5,089	2,201	7,290
4	5,091	2,136	7,230
5	5,001	2,251	7,250
6	4,929	2,161	7,090
7	5,037	2,190	7,230
8	4,999	2,207	7,210
9	4,945	2,192	7,140
10	5,063	2,215	7,280

Tabulka č. 32: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z laktosy

LS 10 kN, 0,5% StMg, LAC, s prodlevou			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	4,885	2,210	7,100
2	4,782	2,177	6,960
3	4,859	2,232	7,090
4	4,816	2,233	7,050
5	4,828	2,284	7,110
6	4,873	2,260	7,130
7	4,791	2,180	6,970
8	4,816	2,259	7,070
9	4,902	2,314	7,220
10	4,803	2,193	7,000

Tabulka č. 33: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z laktosy

LS 10 kN, 1% StMg, LAC, s prodlevou			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	4,600	2,257	6,860
2	4,726	2,200	6,930
3	4,665	2,211	6,880
4	4,745	2,268	7,010
5	4,732	2,246	6,980
6	4,727	2,281	7,010
7	4,722	2,183	6,900
8	4,748	2,271	7,020
9	4,743	2,276	7,020
10	4,638	2,266	6,900

Tabulka č. 34: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z laktosy

LS 15 kN, 0% StMg, LAC, s prodlevou			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	6,079	4,369	10,450
2	7,021	4,422	11,440
3	7,091	4,487	11,580
4	7,182	4,520	11,700
5	6,983	4,403	11,390
6	7,093	4,516	11,610
7	7,191	4,564	11,760
8	7,127	4,487	11,610
9	7,037	4,466	11,500
10	7,081	4,524	11,600

Tabulka č. 35: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z laktosy

LS 15 kN, 0,5% StMg, LAC, s prodlevou			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	6,729	4,583	11,310
2	6,671	4,595	11,270
3	6,71	4,531	11,240
4	6,706	4,655	11,360
5	6,683	4,581	11,260
6	6,775	4,662	11,440
7	6,804	4,565	11,370
8	6,816	4,695	11,510
9	6,794	4,625	11,420
10	6,707	4,563	11,270

Tabulka č. 36: Hodnoty E_2 , E_3 a E_{Lis} u tablet lisovaných z laktosy

LS 15 kN, 1% StMg, LAC, s prodlevou			
Tab. č.	E_2	E_3	E_{Lis}
	[J]	[J]	[J]
1	6,653	4,572	11,230
2	6,688	4,665	11,350
3	6,623	4,622	11,250
4	6,519	4,569	11,090
5	6,619	4,601	11,220
6	6,636	4,652	11,290
7	6,684	4,671	11,360
8	6,608	4,596	11,200
9	6,58	4,631	11,210
10	6,628	4,539	11,160

Tabulka č. 37: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro parametry E_2 u mikrokryсталické celulosy

E_2					
		LS	c StMg	x	s
		[kN]	%	[J]	[J]
MMC	bez prodlevy	5	0	7,069	0,067
			0,5	6,656	0,073
			1	6,588	0,072
		10	0	11,526	0,067
			0,5	10,929	0,074
			1	10,808	0,063
		15	0	14,574	0,082
			0,5	13,780	0,082
			1	13,469	0,109
	s prodlevou	5	0	7,351	0,072
			0,5	7,201	0,152
			1	7,063	0,113
		10	0	12,261	0,131
			0,5	12,045	0,080
			1	11,783	0,145
		15	0	15,801	0,158
			0,5	15,063	0,295
			1	14,894	0,128

Tabulka č. 38: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro parametry E_2 u laktosy

E_2					
		LS	c StMg	x	s
		[kN]	%	[J]	[J]
LAC	bez prodlevy	5	0	2,509	0,026
			0,5	2,408	0,023
			1	2,383	0,025
		10	0	4,518	0,04
			0,5	4,189	0,067
			1	4,162	0,032
		15	0	5,985	0,479
			0,5	5,833	0,062
			1	5,802	0,03
	s prodlevou	5	0	2,829	0,028
			0,5	2,737	0,03
			1	2,703	0,023
		10	0	5,004	0,073
			0,5	4,835	0,042
			1	4,705	0,052
		15	0	6,989	0,326
			0,5	6,739	0,053
			1	6,624	0,049

Tabulka č. 39: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro parametry E_3 u mikrokryсталické celulosy

E_3					
		LS	c StMg	x	s
		[kN]	%	[J]	[J]
MMC	bez prodlevy	5	0	0,664	0,009
			0,5	0,727	0,008
			1	0,718	0,007
		10	0	2,153	0,067
			0,5	2,256	0,036
			1	2,252	0,021
		15	0	4,551	0,061
			0,5	4,642	0,029
			1	4,701	0,063
	s prodlevou	5	0	0,394	0,009
			0,5	0,400	0,009
			1	0,399	0,008
		10	0	1,585	0,045
			0,5	1,596	0,013
			1	1,631	0,027
		15	0	3,772	0,042
			0,5	3,957	0,050
			1	3,936	0,046

Tabulka č. 40: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro parametry E_3 u laktosy

E_3					
		LS	c StMg	x	s
		[kN]	%	[J]	[J]
LAC	bez prodlevy	5	0	0,730	0,017
			0,5	0,745	0,011
			1	0,750	0,014
		10	0	2,240	0,030
			0,5	2,385	0,027
			1	2,392	0,027
		15	0	4,696	0,111
			0,5	4,771	0,047
			1	4,832	0,054
	s prodlevou	5	0	0,665	0,011
			0,5	0,672	0,019
			1	0,687	0,011
		10	0	2,182	0,040
			0,5	2,234	0,045
			1	2,246	0,035
		15	0	4,476	0,061
			0,5	4,605	0,052
			1	4,612	0,044

Tabulka č. 41: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro parametry E_{Lis} u mikrokrystalické celulosy

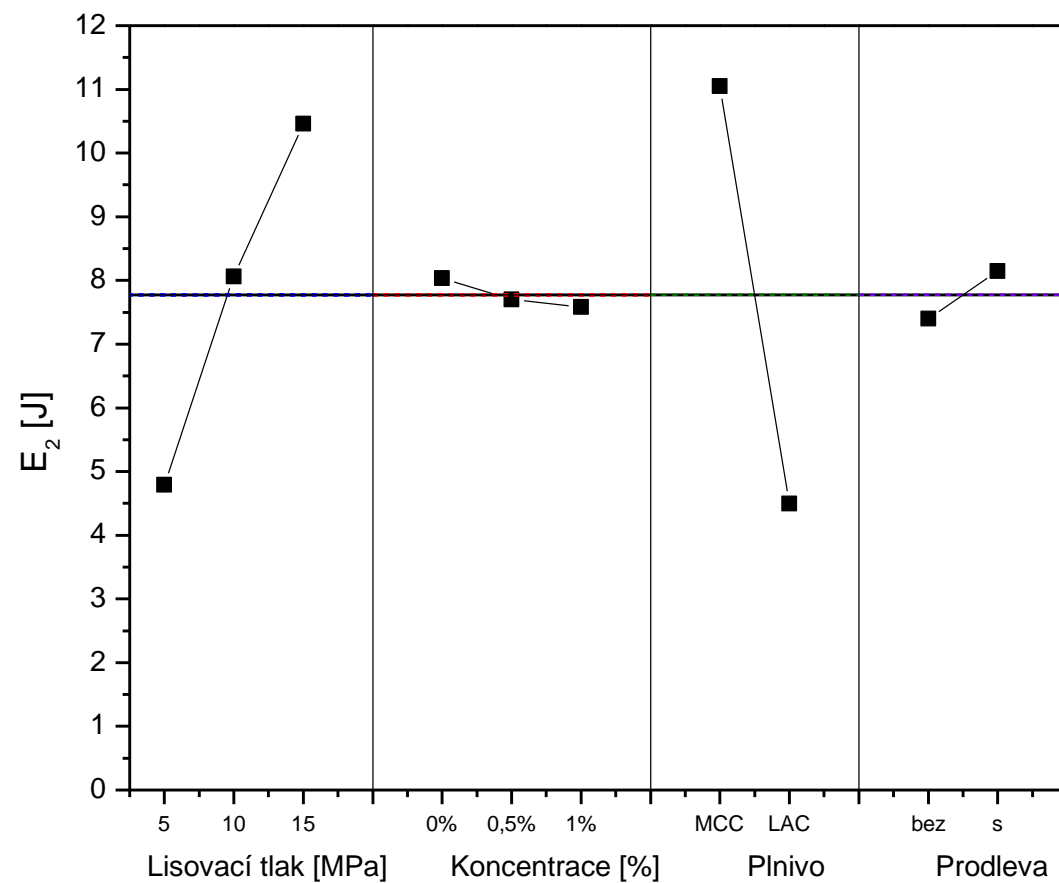
E_{Lis}					
		LS	c StMg	x	s
		[kN]	%	[J]	[J]
MMC	bez prodlevy	5	0	7,730	0,070
			0,5	7,380	0,070
			1	7,310	0,080
		10	0	13,680	0,090
			0,5	13,190	0,080
			1	13,060	0,070
		15	0	19,120	0,120
			0,5	18,420	0,090
			1	18,170	0,150
	s prodlevou	5	0	7,750	0,070
			0,5	7,600	0,150
			1	7,460	0,120
		10	0	13,850	0,150
			0,5	13,640	0,090
			1	13,420	0,150
		15	0	19,570	0,170
			0,5	19,020	0,270
			1	18,830	0,140

Tabulka č. 42: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro parametry E_{Lis} u laktosy

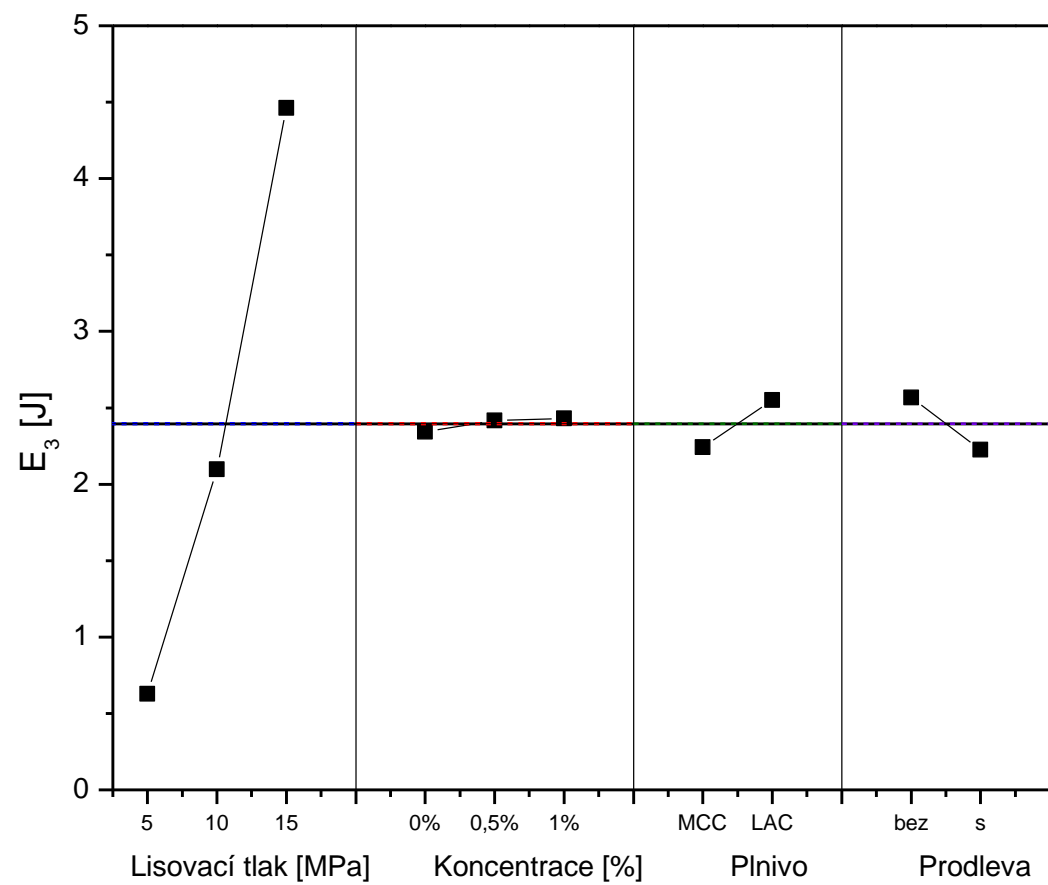
E_{Lis}					
		LS	c StMg	x	s
		[kN]	%	[J]	[J]
LAC	bez prodlevy	5	0	3,240	0,040
			0,5	3,150	0,030
			1	3,130	0,030
		10	0	6,760	0,050
			0,5	6,570	0,080
			1	6,550	0,050
		15	0	10,680	0,410
			0,5	10,600	0,080
			1	10,630	0,080
	s prodlevou	5	0	3,490	0,030
			0,5	3,410	0,050
			1	3,390	0,030
		10	0	7,190	0,090
			0,5	7,070	0,080
			1	6,950	0,060
		15	0	11,460	0,370
			0,5	11,340	0,090
			1	11,240	0,080

4.3. Grafy

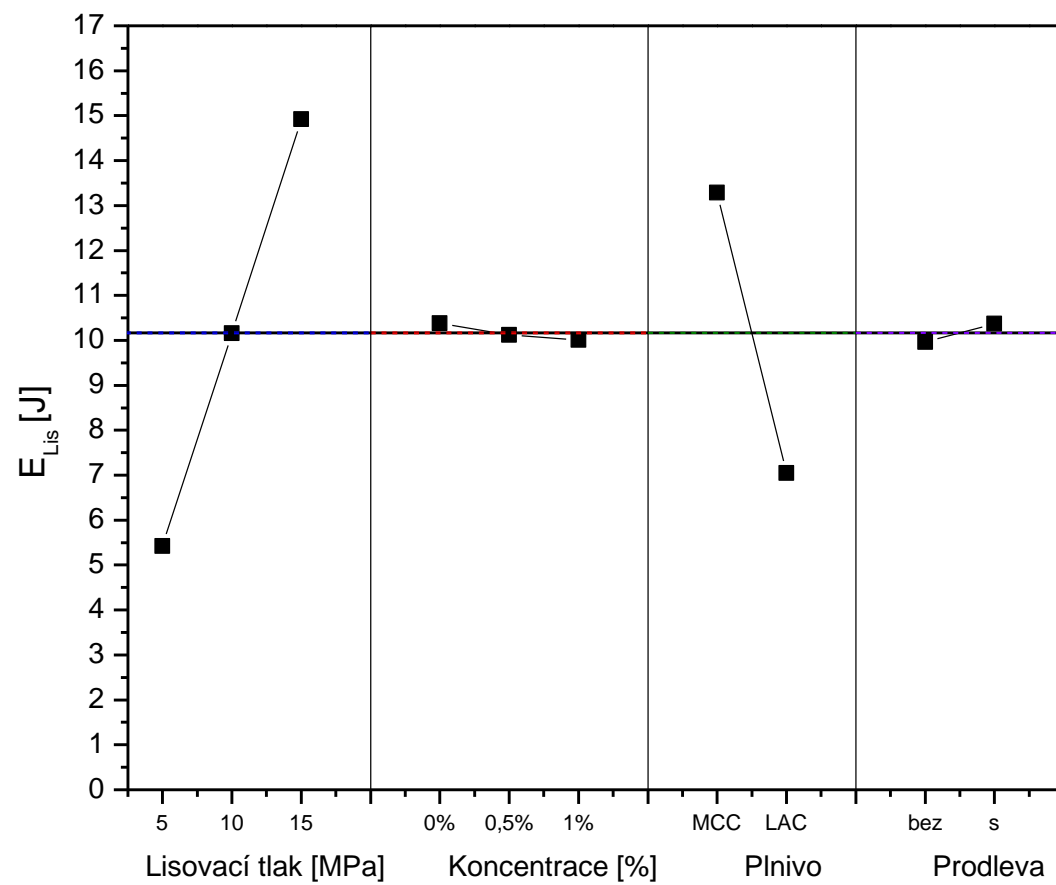
Graf č. 1: Vliv lisovacího tlaku, koncentrace kluzné látky, typu plniva a prodlevy na E_2



Graf č. 2: Vliv lisovacího tlaku, koncentrace kluzné látky, typu plniva a prodlevy na E_3



Graf č. 3: Vliv lisovacího tlaku, koncentrace kluzné látky, typu plniva a prodlevy na E_{Lis}



5 Diskuse

5.1 Vliv lisovací síly na energii lisování tablet

V této části práce byl sledován vliv lisovací síly na energii lisování. Tablety byly lisovány lisovacími silami 5, 10, 15 kN. Získané hodnoty jsou uvedeny v tabulkách 1 až 42 a grafech 1 až 3. Z výsledků práce vyplynulo, že s rostoucím lisovacím tlakem se zvětšovaly hodnoty E_{Lis} , E_2 i E_3 . Ve všech třech případech se vycházelo ze stejné závislosti síly na dráze, pouze se plošně hodnotily rozdílné úseky dráhy.

5.2 Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování tablet

Zaměřením této části práce bylo hodnocení vlivu stearanu hořečnatého v koncentraci 0%, 0,5% a 1% na energii lisování tablet. Získané hodnoty jsou v tabulkách 1 až 42 a v grafech 1 až 3. Z výsledků vyplynulo, že s rostoucí koncentrací kluzné látky klesá parametr hodnoty E_{Lis} a E_2 . Kluzné látky snižují tření mezi částicemi v 1. fázi lisovacího procesu, což znamená v době předlisování. Z daného důvodu s rostoucí koncentrací kluzných látek klesá energie lisování. Příčinou snížení energie může být zkrácení dráhy nebo větší prohnutí dané křivky v závislosti síla-dráha. Bližší charakterizace snížené energie by se dala zjistit na základě záznamu síla-dráha, při které by lisovací síla stoupala lineárně. S rostoucí koncentrací kluzné látky se energie E_3 zvyšovala. Existují dvě příčiny daného stavu. V rovině energetické se se zvyšující koncentrací kluzné látky snižuje energie lisování E_{Lis} , a zároveň se zvyšuje energie E_3 . Vlivem kluzné látky dochází k snížení vazeb, které spojují částice v tabletě. Další příčinou je vazebné stínění částic pomocných látek částicemi stearanu hořečnatého. V místě částice stearanu hořečnatého nevznikají mezi částicemi studovaných plniv vodíkové vazby.

5.3 Vliv typu plniva na energii lisování tablet

V této části byla pozorována mikrokrytalická celulosa a laktosa. Získané hodnoty jsou uvedené v tabulkách 1 až 42 a v grafech 1 až 3. Z výsledků vyplývá, že parametry E_{Lis} a E_2 jsou u mikrokrytalické celulosy v porovnání s laktosou mnohonásobně vyšší. To znamená, že mikrokrytalická celulosa je schopná ze stejného množství dodané energie naakumulovat její větší množství a to i přesto, že u laktosy dochází během lisovacího procesu k fragmentaci, což je děj energeticky vysoce náročný. Naproti tomu při hodnotě E_3 se zjistilo, že hodnota je vyšší u laktosy v porovnání s mikrokrytalickou celulosou. Znamená to tedy, že tablety z mikrokrytalické celulosy naakumulovaly podstatně víc energie, která vede ke vzniku více vazeb v tabletě. Mikrokrytalická celulosa se vyznačuje vyšší plastickou a nižší elastickou energií než laktosa.

5.4 Vliv prodlevy na energii lisování tablet

Posledním hodnoceným parametrem bylo studium vlivu prodlevy na energii lisování. Získané hodnoty jsou uvedené v tabulkách 1 až 42 a v grafech 1 až 3. Vlastní křivka lisování respektive plocha E_{Lis} má být v případě tablety bez prodlevy a s prodlevou stejná. Menší rozdíl na grafu č. 1 je pravděpodobně způsoben chybou měření. U tablet s prodlevou byla zjištěna vyšší hodnota E_2 a nižší hodnota E_3 . Znamená to tedy, že u tablet s prodlevou se v tabletě akumulovala vyšší energie, která vedla ke vzniku většího počtu vazeb. U tablet, které byly lisovány s prodlevou byla zjištěna nižší relaxace tablety než u tablet lisovány bez prodlevy.

6 Závěr

Z práce vyplývají tyto závěry:

1. S rostoucím lisovacím tlakem od 5 do 15 kN rostou energie E_{Lis} , E_2 i E_3
2. S rostoucí koncentrací kluzné látky se snižuje energie E_{Lis} , E_2 a současně se zvyšuje energie E_3 , to je způsobeno snižující se plasticitou tablet a současně stoupající elasticitou tablet.
3. Mikrokrystalická celulóza oproti laktose má vyšší hodnoty parametry E_{Lis} , E_2 a nižší hodnotu energie E_3 . Oproti laktose se mikrokrystalická celulóza vyznačuje vyšší plasticitou a nižší elastickou energií.
4. U tablet lisovaných s prodlevou a lisovaných bez prodlevy by měla být stejná hodnoty E_{Lis} . U tablet lisovaných s prodlevou je vyšší energie E_2 a nižší energie E_3 , než u tablet lisovaných bez prodlevy. V tabletě lisované s prodlevou tedy vzniká více vazeb.

7 Literatura

1. ROWE, R. C. et al.: Handbook of pharmaceutical excipients. 5th Ed ,2006, Pharmaceutical Press, London, s.918 s., ISBN 0-85369-618-7, s. 132-135.
2. ONDREJČEK, P.: Stanovení lisovatelnost mikrokrytalické celulosy. Diplomová práce. 2009. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 56 s.
3. ROWE, R. C. et al.: Handbook of pharmaceutical excipients. 5th Ed ,2006, Pharmaceutical Press, London, s.918 s., ISBN 0-85369-618-7, s. 389-395.
4. ROWE, R. C. et al.: Handbook of pharmaceutical excipients. 5th Ed ,2006, Pharmaceutical Press, London, s.918 s., ISBN 0-85369-618-7, s. 430-433.
5. Český lékopis 2009, 2009, Grada Publishing a.s., Praha, 3968 s., ISBN 978-80-247-2994-7, s. 827-828.
6. CHALABALA, M. et al.,: Technologie léků, 2. vydání 2001, Galén, Praha, 408s, ISBN 80-7262-128-9, Léky jako aplikační systémy. s. 239-242
7. ALDERBORN, G., NYSTRÖM, CH.: Pharmaceutical powder technology, 1996, Marcel Dekker, Inc., New York, ISBN 0-8247-9376-5, 610 s., RAGNARSSON, G.: Force-displacement and network measurements. s. 77-97.
8. VACHON, M. G.,CHULIA, D.: The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting. Int. J. Pharm, 1999, 177, s. 183-200.
9. ALTAF, S. A., HOAG, S. W.: Deformation of the stokem B2 rotary tablet press: Quantitation and influence on tablet compaction. J. Pharm. Sci, 1995, 84, s. 337-343.
10. BELDA, P. M., MIELCK, J. B.: Considerations about the theoretically expexted crushing strenght of tablets from binary powder mixtures: Double layer tablets versus arithmetic additivity rule. Eur. J. Pharm. Biopharm, 2006, 64, s. 343-350.
11. GOŇI, I., FERRERO, M. C., JIMÉNEZ-CASTELLANOS, R. M., GURRUCHAGA, M.: Synthesis of hydroxypropyl methacrylate/ polysaccharide graft copolymers as matrice for controlled release tablets. Drug Dev. Ind. Pharm, 2002, 28, s. 1101-1115.
12. CHALABALA, M. et al.,: Technologie léků, 2. vydání 2001, Galén, Praha, 408s, ISBN 80-7262-128-9, Léky jako aplikační systémy, 239 s.

13. BUSIGNIES, V., LECLERC, B., PORION, P. et al.: Compaction behaviour and new predictive approach to the compressibility of binary mixtures of pharmaceutical excipients. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2006, 64, s. 66-74.
14. ANTIKAINEN, O., YLIRUUSI, J.: Determining the compression behaviour of pharmaceutical powder from the force-distance compression profile. *Int. J. Pharm.*, 2003, 252, s. 253-261.
15. KOLTER, K., FLICK, D.: Structure and dry binding activity of different polymers, including Kollidon VA 64. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000, 26, s. 1159-1165.
16. SARASWATKUMAR, P., KAUSHAL, A. M., BANSAL, A. K.: Lubrication potential of magnesium stearate studied on instrumented rotary tablet press. *NIPER.*, 2007, 89, s. 1-8.
17. GERAKANI, H. A., FORD, J. L., RUBINSTEIN, M. H., RAJABI-SIAHBOOMI, A. R.: Formation and compression characteristics of prismatic polyhedral and thin plate-like crystals of paracetamol. *Int. J. Pharm.*, 1999, 187, s. 77-89.
18. NAKHODCHI, A., RUBINSTEIN, M. H., LARHRIB, H., GUYOT, J. C.: The effect of moisture content on the energies involved in the compaction of ibuprofen. *Int. J. Pharm.*, 1995, 120, s. 13-20.
19. GRAFFNER, C., JOHANSSON, M. E., NICKLASSON, M., NYQVIST, H.: Preformulation studies in a drug development program for tablet formulations. *J. Pharm. Sci.*, 1985, 74, s. 16-20.
20. VELASCO, V., MUÑOZ-RUIZ, A., MONEDERO, C., JIMÉNEZ-CASTELLANOS, R.: Force-displacement parameters of maltodextrins after the addition of lubricants. *Int. J. Pharm.*, 1997, 152, s. 111-120.
21. UPADRASHTA, S. M., KATIKANENI, P. R., HILEMAN, G. A., NEAU, S. H., ROWLINGS, C.: Compressibility and compactibility properties of ethylcellulose. *Int. J. Pharm.*, 1994, 112, s. 173-179.
22. OTT, E.R.: *Process quality control*, 1975, McGraw-Hill, Inc., USA, 379s., ISBN 0-07-047923-2, s. 254-256.